

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 octobre 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2005/092373 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 39/21 // C07K 16/28

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2005/000729

(22) Date de dépôt international : 25 mars 2005 (25.03.2005)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0403178 26 mars 2004 (26.03.2004) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **BIO-VAXIM LIMITED** [GB/GB]; Finsgate, 5-7 Cranwood Street, London EC1V 9EE (GB).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **ANDRIEU, Jean-Marie** [FR/FR]; 95, Boulevard Saint-Michel, F-75005 Paris (FR). **LU, Louis** [FR/FR]; 35, Quai de Grenelle, F-75015 Paris (FR).

(74) Mandataire : **BREESE DERAMBURE MAJEROW-ICZ**; 38, Avenue de l'Opéra, F-75002 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR AMPLIFYING THERAPEUTIC VACCINE ACTIVITY

(54) Titre : PROCEDE POUR AMPLIFIER L'ACTIVITE DE VACCINS THERAPEUTIQUES

(57) Abstract: The invention concerns the use of a compound depleting or temporarily inhibiting B cells, in the preparation of a composition to be administered to a patient in order to increase the T cell response specific to a vaccine, in particular a therapeutic vaccine, against a tumor or a chronic infection by a virus, parasite or another micro-organism. In a particular application, the composition is designed to be administered to a patient in order to increase the T cell response specific to a vaccine, in particular a therapeutic vaccine, comprising at least one inactivated human immunodeficiency virus (HIV). In particular, the depleting compound is an antibody, advantageously monoclonal, directed against the CD20 transmembrane antigen of pre-B cells or mature B cells.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'un composé déplétant ou inhibant transitoirement les lymphocytes B, dans la préparation d'une composition destinée à être administrée à un patient dans le but d'augmenter la réponse cellulaire T spécifique à un vaccin, particulièrement un vaccin thérapeutique, contre une tumeur ou une infection chronique par un virus, un parasite ou un autre micro-organisme. Dans une utilisation particulière, la composition est destinée à être administrée à un patient dans le but d'augmenter la réponse cellulaire T spécifique à un vaccin, particulièrement un vaccin thérapeutique, comprenant au moins un virus de l'immunodéficience humaine (VIH) inactivé. Particulièrement, le composé déplétant est un anticorps, avantageusement monoclonal, dirigé contre l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes pré-B ou B matures.



WO 2005/092373 A1

Procédé pour amplifier l'activité de vaccins thérapeutiques

L'invention se place dans le domaine de l'immunologie, plus spécifiquement dans celui de l'immunothérapie active spécifique aussi appelé vaccin thérapeutique.

5 Elle couvre l'utilisation d'un ou plusieurs composés déplaçant les lymphocytes B du système immunitaire. Ces composés sont destinés à être administrés à un patient au moment d'une vaccination, particulièrement une vaccination thérapeutique, contre une tumeur et/ou une infection chronique virale, parasitaire ou à germe intracellulaire dans le but d'amplifier et/ou de prolonger l'activité cytotoxique des lymphocytes T à l'égard des
10 cellules tumorales ou des cellules infectées par un virus, un parasite ou un germe intracellulaires.

Le système immunitaire est chargé de détruire (élimination) ou d'empêcher la prolifération (maintenir dans l'organisme à très basse concentration) les microbes, virus et parasites qui y ont pénétré. Le système immunitaire est principalement formé des
15 organes lymphoïdes secondaires, du thymus, de la moelle osseuse et d'un réseau de cellules placées près des revêtements cutanés et muqueux. Les organes lymphoïdes secondaires principaux sont les ganglions externes situés au niveau du cou, des aisselles, des aines et les ganglions internes situés au niveau du thorax et de l'abdomen. Les plaques de Peyer situés le long du tube digestif sont aussi des formations très importantes
20 du système immunitaire de même que la rate.

Le système immunitaire est formé de plusieurs types de cellules qui ont chacune des spécificités particulières. Les cellules dendritiques issues des monocytes du sang, sont chargées d'ingérer de minimes fractions des pathogène (virus, bactéries, parasites), en général dans la région où ils ont pénétré l'organisme, puis de les couper en morceau
25 pour les présenter à leur surface sous forme de peptides (fragments de protéines) appelés antigènes. Dans le même temps, les cellules dendritiques migrent vers les différentes composantes du système immunitaire.

Les cellules immunitaires les plus nombreuses sont appelées les lymphocytes ; elles circulent dans le sang, mais la majorité des lymphocytes se trouvent dans la moelle
30 et les organes lymphoïdes. Au sein de ces organes, ils sont capables de reconnaître les antigènes présentés à la surface des cellules dendritiques.

Il existe plusieurs types de lymphocytes :

- Les lymphocytes B se multiplient et se différencient au contact d'une cellule

dendritique présentant l'antigène. Ces lymphocytes B se différencient au cours de leur multiplication. Ils prennent alors le nom de plasmocytes et siègent principalement dans la moelle ; ils produisent des anticorps spécifiques des peptides antigéniques qui ont été présentés aux lymphocytes B par les cellules dendritiques (ou d'autres types cellulaires capables de présenter des antigènes). Les anticorps sont des protéines qui circulent dans les vaisseaux et les espaces extracellulaires ; ils sont capables de se fixer sur l'antigène en cause et de préparer ainsi la destruction des cellules porteuses de cet antigène. Ces anticorps sont aussi capables de neutraliser l'activité biologique de micro-organismes qui circuleraient dans le sang ou les milieux extra cellulaires et de préparer leur destruction.

- Les lymphocytes T CD8 sont principalement les lymphocytes cytotoxiques. Après multiplication puis maturation, au sein du système immunitaire et particulièrement au sein des organes lymphoïdes, au contact de la cellule dendritique porteuse d'antigène, ces lymphocytes T CD8 acquièrent la capacité de détruire toutes les cellules portant l'antigène avec lesquelles elles rentrent en contact.

- Une troisième catégorie de lymphocytes, les lymphocytes T CD4, est absolument indispensable à la prolifération et à la maturation des lymphocytes B (qui vont produire des anticorps) et des lymphocytes T CD8 (qui vont produire des cellules cytotoxiques). Ces lymphocytes T CD4 sont aussi spécifiques de chaque type d'antigène ; après être entrés au contact de la cellule dendritique au sein des organes lymphoïdes, ils ont la capacité particulière de favoriser la multiplication et la maturation des lymphocytes CD8 (il s'agit alors particulièrement de lymphocytes T CD4 , helpers de type 1 (TH1)) ou de favoriser la multiplication et la maturation de lymphocytes B spécifiques de tel ou tel antigène (il s'agit alors de lymphocytes T CD4 TH2).

Le système immunitaire est ainsi particulièrement efficace pour contrôler ou au mieux pour éliminer de l'organisme des cellules infectées par différents types de micro-organismes tels que virus, microbe, parasites. Certains types de pathogènes nécessitent majoritairement ou exclusivement la mise en marche de lymphocytes B à l'origine de la production d'anticorps ; on dit qu'ils mettent en jeu l'immunité humorale. A l'inverse, certains virus, parasites ou microbes situés à l'intérieur des cellules, nécessitent préférentiellement la mise en marche de lymphocytes TCD8 capables de détruire ces cellules infectées. Ces lymphocytes CD8 sont responsables de ce que l'on nomme l'immunité cellulaire.

Une vaccination thérapeutique consiste en l'administration d'antigènes spécifiques de tumeurs ou de microbes, virus ou parasites. Ces antigènes spécifiques peuvent être administrés au patient sous forme de cellules infectées ou tumorales, préalablement inactivées (par un moyen physique ou chimique). Ils peuvent aussi être
5 administrés sous forme de protéines ou de peptides mais aussi d'ADN ou d'ARN spécifiques des protéines ou des peptides en cause. Ces ADN ou ces ARN peuvent être eux-mêmes libres ou introduits au sein de vecteurs ADN ou ARN viraux ou non viraux. Quels que soient le type et la forme de la préparation administrée, le plus souvent par voies sous-cutanées (les voies intramusculaires et intraveineuses peuvent aussi être utiles,
10 de même que la voie *per os*), l'objectif final est que cette préparation soit finalement transformée en peptides présentés à la surface des cellules dendritiques (ou d'autres types de cellules capables de présenter l'antigène).

Le succès d'une vaccination, quelle que soit la forme de la préparation antigénique, nécessite le plus souvent, l'utilisation concomitante d'adjuvants d'origine
15 minérale, chimique ou de composés biologique d'origine naturelle.

La préparation antigénique (cellule tumorale ou infectée inactivée, protéines, peptide, ADN, ARN) peut aussi être administré *in vitro*, à des cellules dendritiques préparées *ex vivo* à partir de cellules sanguines grâce à des cytokines. Ces cellules dendritiques sont modifiées par l'action des cytokines pour exprimer à leur surface des
20 antigènes (peptides) spécifiques. Une fois qu'elles ont été mises en contact de façon appropriée avec la préparation antigénique, ces cellules dendritiques chargées *ex vivo* en antigènes, sont administrées au patient, le plus souvent par injection sous-cutanée. Ces cellules migrent vers les organes lymphoïdes et provoquent la prolifération et la différenciation des lymphocytes T8 cytotoxiques à l'égard de cellules tumorales ou
25 infectées (qui sont porteuses des antigènes en cause) et/ou à l'égard des lymphocytes B qui, se transformant en plasmocytes producteurs d'anticorps dirigés contre les peptides antigéniques portés par les cellules tumorales ou les cellules infectées, peuvent permettre de faciliter la lyse de ces cellules.

On peut attendre du principe de vaccination thérapeutique qu'il favorise le
30 contrôle ou même l'éradication d'infections chroniques ou de tumeurs. Il demeure que les résultats cliniques de ces vaccins thérapeutiques contre différents types de cancers ou contre des infections chroniques sont très médiocres.

On comprend de ce qui précède, l'importance aussi bien des lymphocytes T

cytotoxiques que celles des lymphocytes B dans la réaction immunitaire et particulièrement dans la réussite potentielle de vaccins thérapeutiques. Selon les connaissances actuelles, la présence et l'activité des lymphocytes B apparaît comme essentielle pour obtenir une réaction immunitaire satisfaisante.

5 Or, de manière surprenante et inattendue, les inventeurs ont maintenant constaté qu'un composé déplétant ou inhibant les lymphocytes B naïfs des organes lymphoïdes, est capable d'amplifier la réaction immunitaire de type cellulaire.

En effet, les inventeurs ont observé que l'administration d'un composé déplétant les lymphocytes B naïfs, permettait d'augmenter la réponse cellulaire T spécifique à un
10 vaccin thérapeutique formé d'un virus de l'immunodéficience du singe (VIS) inactivé par méthode chimique et d'un adjuvant (adjuvant incomplet de Freud) et administré par voie sous-cutanée à des singes infectés par le virus de l'immunodéficience du singe.

Ce résultat surprenant va à l'encontre des connaissances généralement admises concernant la réaction immunitaire telles qu'elles ont été brièvement exposées
15 précédemment. Il apparaît en effet que la déplétion des lymphocytes B lorsqu'elle est associée à une vaccination visant à stimuler l'immunité cellulaire, non seulement ne semble pas délétère, mais semble favoriser l'efficacité de la réaction de l'immunité cellulaire.

Ainsi les inventeurs proposent à titre de premier objet de l'invention, l'utilisation
20 d'un composé déplétant ou inhibant les lymphocytes B, particulièrement les lymphocytes B naïfs, dans la préparation d'une composition destinée à être administrée à un patient dans le but d'amplifier une réaction immunitaire des lymphocytes T cytotoxiques.

Avantageusement selon l'invention, ladite composition peut être administrée à un patient dans le but d'amplifier une réaction immunitaire des lymphocytes T cytotoxiques
25 lorsque celle-ci est suscitée par une vaccination, préférentiellement une vaccination thérapeutique, contre une tumeur et/ou contre une infection chronique virale, parasitaire ou à germe intracellulaire.

La composition selon l'invention est particulièrement utilisable dans le traitement des maladies tumorales, à l'exception des maladies du système hématopoïétique et
30 immunitaire telles que les leucémies et les lymphomes, particulièrement le lymphome B.

Selon l'invention, le composé déplétant ou inactivant les lymphocytes B peut être tout composé dont l'administration entraîne une déplétion des lymphocytes B ou à tout le moins une inactivation des lymphocytes B, c'est-à-dire un composé dont l'administration

à pour conséquence une diminution, voire un arrêt complet transitoire de l'activité des lymphocytes B.

Ledit composé peut être par exemple un anticorps, monoclonal ou polyclonal, particulièrement un anticorps dirigé contre les lymphocytes B. Particulièrement ledit
5 composé peut être un anticorps dirigé contre l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes pré-B ou B matures. Préférentiellement, l'anticorps est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes pré-B ou B matures.

Ledit anticorps peut être un anticorps naturel, ou obtenu par génie génétique.
10 L'anticorps peut être d'origine humaine, ou de tout autre mammifère comme par exemple murin ou encore produit par génie génétique, comme par exemple dans des microorganismes, ou encore par synthèse chimique.

L'anticorps peut être ou ne pas être humanisé. Il peut être un anticorps chimère ou recombiné. Particulièrement, l'anticorps peut être l'anticorps monoclonal vendu sous la
15 dénomination RITUXIMAB®. Il s'agit alors d'un anticorps chimérique murin/humain obtenu par génie génétique ; il s'agit d'une immunoglobuline glycosylée associant d'une part les régions constantes d'une IgG1 humaine et d'autre part les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. Cet anticorps est produit par une culture de
20 cellules de mammifères (ovaires de hamster chinois) et purifié par chromatographie d'affinité et d'échange d'ions, comportant des procédés d'inactivation et d'élimination virales spécifiques.

Cet anticorps, particulièrement son fragment Fab, se lie spécifiquement à l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes B. Cet antigène ne s'internalise pas
25 lors de la liaison à l'anticorps et il n'est pas libéré de la surface cellulaire. Le CD20 ne circule pas sous forme libre dans le plasma et n'entre donc pas en compétition pour la liaison à l'anticorps.

Une fois lié à l'antigène CD20 des lymphocytes B, le complexe formé entre l'anticorps, ou le fragment Fab de celui-ci, et l'antigène CD20, génère des fonctions d'effecteur immunitaire qui entraînent la lyse de ces lymphocytes par l'intermédiaire du
30 fragment Fc. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire sont une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q, et une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), passant par un ou plusieurs des récepteurs Fc gamma de la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules

NK.

Ainsi, selon l'invention, le composé déplétant ou inactivant les lymphocytes B peut être un fragment Fab d'un anticorps dirigé contre l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes pré-B ou B matures.

5 Selon l'invention, la composition dans la préparation de laquelle le composé déplétant ou inhibant les lymphocytes B est utilisé, peut être administrée par tout moyen connu, antérieurement, concomitamment ou postérieurement à une vaccination, particulièrement une vaccination thérapeutique contre une tumeur et/ou contre une infection chronique virale, parasitaire ou à germe intra cellulaire., L'administration de la
10 composition selon l'invention peut être réalisée par tout moyen adéquat connu. On citera par exemple l'injection, particulièrement l'injection sous-cutanée ou intraveineuse ou intramusculaire, ou encore l'administration par voie orale. Préférentiellement, l'administration est réalisée par une injection intraveineuse.

 La composition de l'invention, peut comprendre tout support connu,
15 biologiquement compatible pour une administration à un patient. On peut citer à titre d'exemple, l'eau déminéralisée stérile, le sérum physiologique ou encore une solution pour perfusion.

 Selon l'invention, une utilisation particulièrement préférée est l'utilisation d'un composé déplétant ou inhibant les lymphocytes B, dans la préparation d'une composition
20 destinée à être administrée à un patient dans le but d'augmenter la réponse cellulaire T spécifique à un vaccin thérapeutique, comprenant au moins un virus de l'immunodéficience humaine (VIH) inactivé. Particulièrement, le composé déplétant est un anticorps, avantageusement monoclonal, dirigé contre l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes pré-B ou B matures.

25

 La figure 1 représente le résultat obtenu par une vaccination thérapeutique pratiquée sur des singes infectés par un virus de l'immunodéficience du singe (VIS) et traités ou non selon l'invention avec un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes B (RITUXIMAB®). Les courbes représentent
30 le nombre de copies d'ARN du virus VIS par millilitre de plasma des singes infectés par le VIS puis ayant reçu un an après l'infection un vaccin thérapeutique composé de virus VIS inactivés et d'adjuvant, et traités ou non au RITUXIMAB®, en fonction du nombre de jours après la vaccination thérapeutique.

Dans cette figure sont représentés les résultats obtenus avec :

- : un vaccin VIS inactivé + adjuvant ;
- : un vaccin VIS inactivé + adjuvant précédé (J-3) et suivi (j + 4 et j + 11) d'une administration de RITUXIMAB®.

5

D'autres caractéristiques de l'invention apparaîtront dans l'exemple de réalisation de l'invention, ainsi que dans la figure, sans pour autant que ceux-ci ne constituent une quelconque limitation de l'invention.

10 EXEMPLE : Mesure de l'effet d'un composé déplétant les lymphocytes B sur la réponse des cellules T après vaccination thérapeutique contre un virus

□ Matériels et Méthodes :

- Le projet de recherche a été approuvé par le comité des études animales de l'Institut de Médecine Tropicale de Guangzhou, Chine.
- 15 • Préparation du virus inactivé : le virus VISmac251 a été inactivé par traitement à l'aldrithiol-2 (AT-2) comme décrit précédemment (Lu, W. et coll., J. Virol., 75 : 8949-8956, 2001). Le virus VIS-AT-2 inactivé a été concentré par ultracentrifugation pour obtenir une concentration finale de $2 \cdot 10^{10}$ particules virales /ml, et a ensuite été congelé à -80°C pour conservation jusqu'à son utilisation.
- 20 • Animaux : 8 macaques adultes sains, rhésus "colony-bred" proviennent du Shunde Experimental Animal Center (Guangdong, China). Les animaux ont été infectés avec le virus VISmac251, comme décrit précédemment (Lu, W. et coll., Nat. Med. 9 : 27-32, 2003), une année avant la vaccination thérapeutique.
- Préparation du vaccin thérapeutique : Le virus VIS-AT-2 inactivé a été décongelé à
25 température ambiante. 10^{10} particules virales (0,5ml) ont alors été mélangées à 0,5 ml d'adjuvant incomplet de Freund (Sigma-Aldrich Chimie Sarl, Saint Quentin Fallavier, France) pour donner 1 ml de vaccin VIS-AT-2 inactivé. Ce mélange a été utilisé pour immuniser les animaux.
- Vaccination : Les 8 animaux ont reçu 1 injection sous-cutanée de 0,25 ml à la
30 racine des 4 membres (soit au total 1 ml) de vaccin VIS-AT-2 inactivé . 4 d'entre eux ont reçu du RITUXIMAB® par voie intraveineuse, à raison de 10 mg/kg, 3 jours avant la vaccination thérapeutique, puis 4 jours et 11 jours après ladite vaccination thérapeutique.

- Mesures virologiques et immunologiques : La mesure de la charge virale et de la cytolyse virospécifique ont été réalisées régulièrement toutes les 2 semaines, comme décrit précédemment (Lu, W. et coll., J. Virol., 75 : 8949-8956, 2001 ; Lu, W. et coll., Nat. Med. : 1081-1085, 1999) sans modification. La réponse des cellules CD4⁺ Th1 et des cellules-T mémoires CD8⁺ a été mesurée par le test en spot de la sécrétion de l'interféron- γ à l'aide du kit ELISPOT de R&D Systems Europe (Lille, France) selon les recommandations du fournisseur.
- Analyses statistiques : Les tests de Mann-Whitney ou de Wilcoxon ont été utilisés pour comparer les données avant et après immunisation.

□ Résultats :

Mesure de l'effet du composé déplétant les lymphocytes B :

4 semaines après la vaccination thérapeutique, la quantité d'ARN du virus de l'immunodéficience du singe (VIS) contenue dans le plasma des singes a diminué de 100 fois chez les animaux vaccinés et traités au RITUXIMAB[®] et de 10 fois chez les animaux vaccinés mais non traités au RITUXIMAB[®]. La figure 1 présente ces résultats.

□ Conclusion

Il apparaît que la déplétion temporaire, ou l'inhibition des lymphocytes B naïfs est un outil puissant dans la promotion de la réponse cytotoxique antigène spécifique des cellules T au cours de l'immunisation contre des virus ou des tumeurs.

REVENDICATION

1) Utilisation d'un composé déplétant ou inhibant les lymphocytes B, dans la préparation d'une composition destinée à être administrée à un patient dans le but d'amplifier une réaction immunitaire des lymphocytes T cytotoxiques.

2) Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les lymphocytes B sont des lymphocytes B naïfs.

3) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que la réaction immunitaire des lymphocytes T cytotoxiques est suscitée par une vaccination.

4) Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que la vaccination est une vaccination contre une tumeur et/ou contre une infection chronique virale, parasitaire ou à germe intracellulaire.

5) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 3 ou 4, caractérisée en ce que la vaccination est une vaccination thérapeutique.

6) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le composé déplétant ou inactivant les lymphocytes B est un anticorps polyclonal ou monoclonal, ou un fragment Fab d'un anticorps.

7) Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'anticorps ou le fragment Fab de l'anticorps, est dirigé contre l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes pré-B ou B matures.

8) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 ou 7, caractérisée en ce que l'anticorps est un anticorps monoclonal.

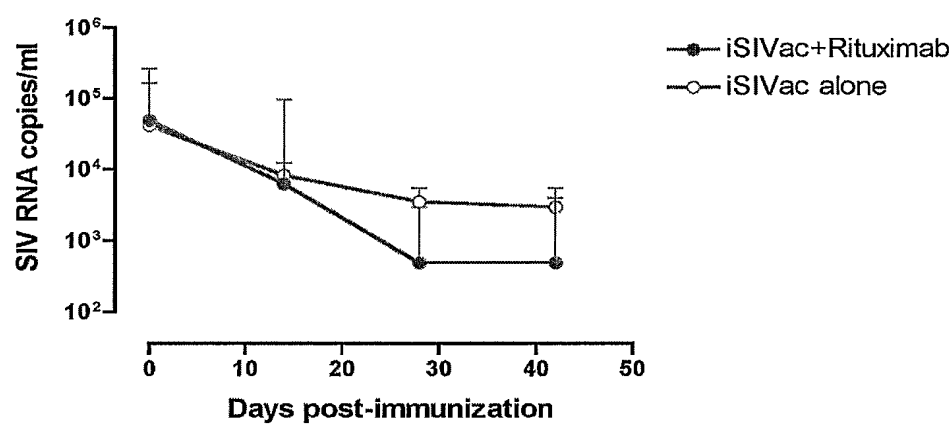
9) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisée en ce que l'anticorps est un anticorps chimérique murin/humain obtenu par génie génétique.

10) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisée en ce que la composition est destinée à être administrée antérieurement et/ou concomitamment et/ou postérieurement à une vaccination, particulièrement une vaccination contre une tumeur et/ou contre une infection chronique virale, parasitaire ou à germe intracellulaire

11) Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que la vaccination est une vaccination thérapeutique.

12) Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisée en ce que la composition est destinée à être administrée à un patient dans le but d'augmenter la réponse cellulaire T spécifique à un vaccin thérapeutique comprenant un virus de l'immunodéficience humaine (VIH) inactivé.

13) Utilisation selon la revendication 12, caractérisée en ce que le composé déplétant est un anticorps, avantageusement monoclonal, dirigé contre l'antigène transmembranaire CD20 des lymphocytes pré-B ou B matures.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR2005/000729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K39/21
//C07K16/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 16 November 2003 (2003-11-16), WILSON WYNDHAM H ET AL: "Idiotypic vaccine and dose-adjusted EPOCH-rituximab treatment in untreated mantle cell lymphoma: Preliminary report on clinical outcome and analysis of immune response." XP002313046 Database accession no. PREV200400172557 abstract</p> <p style="text-align: center;">----- -/--</p>	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 July 2005

Date of mailing of the international search report

26/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wagner, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2005/000729

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 16 November 2003 (2003-11-16), WENG WEN-KAI ET AL: "Analysis of tumor-specific T cell immune response in follicular non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab." XP002313047 Database accession no. PREV200400133925 abstract -----	1,2,6-9
A	US 2003/103971 A1 (HARIHARAN KANDASAMY ET AL) 5 June 2003 (2003-06-05) the whole document -----	1-13
T	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1 September 2004 (2004-09-01), PERMAR SALLIE R ET AL: "Limited contribution of humoral immunity to the clearance of measles viremia in rhesus monkeys" XP002313048 Database accession no. PREV200400408518 abstract -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR2005/000729

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003103971	A1	05-06-2003	
		CA 2436180 A1	08-08-2002
		EP 1372724 A2	02-01-2004
		JP 2005503326 T	03-02-2005
		NO 20033418 A	30-09-2003
		US 2003211107 A1	13-11-2003
		CN 1568198 A	19-01-2005
		WO 02060485 A2	08-08-2002
		WO 03039486 A2	15-05-2003
		US 2003180290 A1	25-09-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dep. de Internationale No
PCT/FR2005/000729

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K39/21
//C07K16/28

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K C07K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 16 novembre 2003 (2003-11-16), WILSON WYNDHAM H ET AL: "Idiotypic vaccine and dose-adjusted EPOCH-rituximab treatment in untreated mantle cell lymphoma: Preliminary report on clinical outcome and analysis of immune response." XP002313046 Database accession no. PREV200400172557 abrégé</p> <p>----- -/--</p>	1-11



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 juillet 2005

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/07/2005

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Wagner, R

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/000729

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 16 novembre 2003 (2003-11-16), WENG WEN-KAI ET AL: "Analysis of tumor-specific T cell immune response in follicular non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab." XP002313047 Database accession no. PREV200400133925 abrégé</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1,2,6-9
A	<p>US 2003/103971 A1 (HARIHARAN KANDASAMY ET AL) 5 juin 2003 (2003-06-05) le document en entier</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-13
T	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1 septembre 2004 (2004-09-01), PERMAR SALLIE R ET AL: "Limited contribution of humoral immunity to the clearance of measles viremia in rhesus monkeys" XP002313048 Database accession no. PREV200400408518 abrégé</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-13

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/FR2005/000729

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2003103971 A1	05-06-2003	CA 2436180 A1	08-08-2002
		EP 1372724 A2	02-01-2004
		JP 2005503326 T	03-02-2005
		NO 20033418 A	30-09-2003
		US 2003211107 A1	13-11-2003
		CN 1568198 A	19-01-2005
		WO 02060485 A2	08-08-2002
		WO 03039486 A2	15-05-2003
		US 2003180290 A1	25-09-2003
